

Relevancia clínica del supuesto aumento de la morbilidad cardiovascular asociada al uso de inhibidores de la ciclooxigenasa tipo 2

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) han probado sobradamente su eficacia como analgésicos y antiinflamatorios, aunque el efecto beneficioso que se pretende alcanzar se acompaña, en un número no despreciable de pacientes, de toxicidad gastroduodenal en forma de diátesis hemorrágica. La tendencia a la provocación de hemorragia digestiva está probablemente relacionada con la inhibición de una de las isoformas de la ciclooxigenasa, la llamada COX-1, que predomina en la mucosa gástrica y promueve la síntesis de prostaglandinas protectoras, protección que es neutralizada por los AINE. La identificación de otra isoforma, la ciclooxigenasa tipo 2 (COX-2), permitió la producción de fármacos capaces de inhibirla selectivamente (inhibidores de la COX-2 o coxib-2). La obtención de efectos antiinflamatorios similares exentos de toxicidad gastroduodenal por los coxib-2 se supone en relación con el hecho de que la COX-2 es inducida por el propio proceso inflamatorio y causa dolor y edema local^{1,2}. Por tanto, la inhibición farmacológica de la COX-2 tiene efecto antiinflamatorio sin afectar a la protección gástrica de la COX-1, por lo que tal mecanismo farmacológico mejora notablemente la tolerabilidad y la seguridad de estos fármacos. Los inhibidores de la COX-2 (coxib-2) están disponibles para uso clínico desde 1999.

La necesidad de fármacos antiinflamatorios con una mejor tolerancia digestiva está justificada por la estimación de hasta 16.000 muertes anuales debidas a hemorragia digestiva secundaria al uso de AINE en EE.UU.³. El rofecoxib y el celecoxib son coxib-2 de probada eficacia antiinflamatoria y amplia utilización en Europa y EE.UU., con un perfil de tolerancia digestiva significativamente mejor que el de los AINE convencionales⁴. Esta afirmación se basa fundamentalmente en los resultados de dos estudios aleatorios y doble ciego que incluyeron a más de 16.000 pacientes, para comparar su toxicidad gastroduodenal con la de los AINE convencionales (naproxeno,

ibuprofeno, diclofenaco) y con placebo en períodos de seguimiento de entre 6 y 12 meses^{5,6}.

El estudio VIGOR⁵ incluyó a 8.076 pacientes de más de 50 años afectados de artritis reumatoide y comparó la toxicidad gastrointestinal entre rofecoxib, 50 mg/día, y naproxeno, 500 mg dos veces al día, administrados durante una mediana de 9 meses. Los pacientes que estaban tomando antiagregantes plaquetarios fueron excluidos y no se permitió su uso durante el estudio, a pesar de que 321 de los pacientes incluidos (el 3,9% de la serie) cumplían criterios de la Food and Drug Administration (FDA) para prevención secundaria cardiovascular. El estudio demostró que rofecoxib reducía en un 50% el riesgo de cualquier episodio hemorrágico gastrointestinal y en un 40% el de complicaciones graves en comparación con un AINE convencional como naproxeno. El análisis de seguridad mostró una similar tasa de mortalidad total en los dos grupos (0,4%), así como de mortalidad cardiovascular, un 0,2% en ambos grupos. La tasa de complicaciones trombóticas mayores –infarto agudo de miocardio (IAM), angina inestable, accidente cerebrovascular (ACV), tromboembolia– fue muy baja, aunque menor en el grupo tratado con naproxeno (20 pacientes de 4.029) que en los tratados con rofecoxib (45 pacientes de 4.047).

El estudio CLASS⁶ incluyó a 8.059 pacientes de más de 18 años afectados de osteoartritis aguda (73%) o artritis reumatoide (27%) y comparó, en tres ramas, la toxicidad gastrointestinal de celecoxib, 400 mg dos veces al día, con ibuprofeno, 800 mg tres veces al día, y diclofenaco, 75 mg dos veces al día, administrados durante una mediana de 6 meses. A diferencia del estudio VIGOR, alrededor de un 20% de los pacientes recibió antiagregación plaquetaria concomitante (aspirina a dosis inferiores de 325 mg) para prevención secundaria cardiovascular. Se produjo un total de 260 episodios de toxicidad gastrointestinal, de los que 35 fueron episodios de úlcera gastroduodenal complicada (hemorragia, per-

foración, oclusión). Celecoxib redujo en un 47% el riesgo de úlcera gastrointestinal complicada en toda la población del estudio respecto a los AINE. La asociación de aspirina y celecoxib neutralizó en parte el beneficio obtenido en la toxicidad gastroduodenal (6 episodios en 833 pacientes que recibieron aspirina frente a 5 episodios en los 3.154 pacientes que no la recibieron; $p = 0,01$). Por el contrario, en los pacientes que no recibieron aspirina, el celecoxib redujo en un 65% el riesgo de toxicidad gastroduodenal en comparación con los AINE (RR = 0,35; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,14-0,98; $p = 0,04$). El análisis de seguridad mostró una incidencia similar de complicaciones cardiovasculares (IAM, angina, ACV) en los pacientes que recibieron celecoxib (0,9%) y AINE (1,0%), tanto en los que recibieron aspirina como en los que no la recibieron.

En agosto de 2001, Mukherjee et al⁷ publicaron un artículo de revisión sobre los coxib-2. Los autores revisaron 4 estudios, los ya mencionados VIGOR⁵ y CLASS⁶ y otros dos no publicados, en una muestra de 2.020 pacientes, cuyos datos se hallaban expuestos en la página web de la FDA estadounidense⁸. Los autores concluyeron que era necesario actuar con precaución al utilizar estos fármacos en pacientes con procesos inflamatorios, por el posible aumento del riesgo cardiovascular que ello pudiera suponer. Tal conclusión publicada en un mes en el que es ya tradicional la falta de noticias periodísticas de interés, se acompañó de una campaña de la prensa general que daba por sentado que el uso de inhibidores específicos de esta ciclooxigenasa tipo 2 suponía un elevado riesgo de sufrir un infarto de miocardio, tema especialmente sensible en la sociedad occidental en general y en la española en particular.

El artículo de revisión de Mukherjee et al⁷ muestra algunos aspectos criticables y limitaciones muy relevantes reconocidas por los propios autores en la discusión del artículo. El primero de ellos es comparar la incidencia de episodios en los estudios VIGOR⁵ y CLASS⁶, en los que tanto el grupo de pacientes incluidos como los AINE comparados eran heterogéneos: en el estudio CLASS⁶ la mayoría de los pacientes presentaba osteoartritis aguda (73%) y sólo un 23% estaba afectado de artritis reumatoide, afección que presentaba el total de los pacientes del estudio VIGOR⁵. Al respecto es importante subrayar que los pacientes con artritis reumatoide representan *per se* un grupo con elevada incidencia de complicaciones cardiovasculares⁹. Además, el naproxeno es un AINE con efecto de antiagregación plaquetaria muy similar al de la aspirina, mientras que el ibuprofeno y el diclofenaco no lo presentan¹⁰. No parece extraño, pues, que en el estudio VIGOR⁵, en el cual no se permitió el uso de aspirina, el naproxeno presentara esta ventaja adicional sobre rofecoxib que, como los otros coxib-2, no tiene propiedades antitrom-

bóticas. De otra parte está el hecho de que los estudios VIGOR⁵ y CLASS⁶ no fueron diseñados para analizar diferencias en la incidencia de episodios cardiovasculares, lo que habría obligado a aumentar el tamaño muestral y el tiempo medio de seguimiento. Tanto es así que en el estudio CLASS⁶ hay una clara tendencia a una menor incidencia de ACV con celecoxib (5 casos de 3.987 frente a 10 casos de 3.981) que con los AINE comparados, hecho anecdótico que, al igual que el visto con el infarto de miocardio, es con toda probabilidad consecuencia del puro azar. Además, no existen datos de las repercusiones cardiovasculares del uso durante días para el tratamiento de procesos inflamatorios agudos o crónicos agudizados, que es una forma muy común de uso por parte de los médicos de atención primaria de los coxib-2 y AINE.

A esta misma conclusión ha llegado un reciente análisis combinado, basado en los datos individuales de cada uno de los 28.465 pacientes incluidos en todos los estudios realizados con rofecoxib¹¹, cuyo seguimiento oscila entre 6 semanas y 4 años. Al utilizar como variable principal de estudio la misma utilizada por el Antiplatelet Trialists Collaboration¹², es decir, un combinado de complicaciones consistente en muerte cardiovascular, muerte de causa desconocida y por cualquier episodio hemorrágico, infarto de miocardio y ACV no fatales demuestra que el RR de rofecoxib fue de 0,84 frente a placebo, de 0,79 frente a AINE (excluyendo naproxeno) y de 1,69 frente a naproxeno¹¹.

Toda la discusión suscitada sugiere, no obstante, la necesidad del diseño de un estudio de morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes que requieran AINE o inhibidores selectivos de la COX-2, aunque un estudio de este tipo se barrunta de muy difícil realización por diversos motivos. En primer lugar porque los tratamientos antiinflamatorios son a menudo intermitentes, las dolencias o enfermedades tratadas son muy variadas y, además, la toxicidad gastroduodenal de los AINE y su tolerabilidad podrían crear un sesgo debido a la falta del cumplimiento de los pacientes adscritos a este régimen en comparación con los seleccionados de forma aleatoria a coxib-2, no en vano se han demostrado reducciones del riesgo de complicaciones digestivas superiores al 50% en favor de los últimos. Además, reconocidas las interacciones entre AINE y antihipertensivos y el papel relevante del control de la presión arterial (PA) en la morbimortalidad cardiovascular, sería preciso que los dos grupos de tratamiento presentaran valores similares de PA durante el seguimiento. En cualquier caso, hasta que se disponga de tales datos, los clínicos necesitan tener conceptos claros respecto al uso de estos medicamentos para no sustraer a los pacientes de su potencial beneficio.

A tenor de la evidencia disponible no cabe duda que los coxib-2 son mejor tolerados y presentan menos proble-

mas de hemorragia digestiva que los AINE convencionales. Por tanto, para el tratamiento de los procesos inflamatorios agudos y subagudos los coxib-2 son más seguros que los AINE para un efecto antiinflamatorio similar. En el tratamiento prolongado de procesos inflamatorios crónicos en pacientes sin riesgo cardiovascular también se ha probado su mejor seguridad sin incremento del riesgo cardiovascular. Finalmente, en los pacientes con enfermedad inflamatoria crónica afectados de procesos cardiovasculares que requieren antiagregación plaquetaria, el médico puede optar por el uso de naproxeno o de coxib-2 en asociación con aspirina u otro antiagregante plaquetario de probada eficacia en la prevención de complicaciones cardiovasculares, pues aunque algunos datos disponibles indican que la capacidad antiagregante de naproxeno podría ser similar a la de la aspirina y a la de otros AINE, como el indobufeno o el fluribuprofeno¹³, se necesitan ensayos clínicos prospectivos específicamente diseñados para valorar el supuesto efecto protector de naproxeno en la profilaxis cardiovascular. Inclinarse por una u otra opción dependerá de aspectos específicos de los pacientes, en cuanto a la eficacia, la seguridad y el control global del riesgo cardiovascular que deben ser individualizados y, en cualquier caso, forman parte del arte de la medicina que tan sabiamente viene siendo aplicado por los clínicos desde hace siglos.

A. Coca

Unidad de Hipertensión Arterial. Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi Sunyer (IDIBAPS). Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

Bibliografía

1. Vane JR, Botting RM. Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflamm Res* 1998;47(Suppl 2):S78-87.
2. Fu JY, Masferrer JL, Seibert K, Raz A, Needleman P. The induction and suppression of prostaglandin H2 synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. *J Biol Chem* 1990;265:16737-40.
3. Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol* 1999;26(Suppl 56):18-24.
4. Fitzgerald GA, Patrono C. Drug therapy: the coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001;345:433-42.
5. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
6. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1247-55.
7. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286:954-9.
8. Food and Drug Administration [publicación electrónica]. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b2_06_CARDIO.PDF.
9. Wällberg-Jonsson S, Johansson H, Öhman ML, Rantapää-Dahlqvist S. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study from disease onset. *J Rheumatol* 1999;26:2562-71.
10. Knijff-Dutmer EA, Martens A, Laar MA. Effects of nabumetone compared with naproxen on platelet aggregation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999;58:257-9.
11. Konstam MA, Weir MR, Reicin A, Shapiro D, Sperling RS, Barr E, et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001;104:r15-23.
12. Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy, I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.
13. Patrono C, Collier B, Dalen JE, FitzGerald GA, Fuster V, Gent M, et al. Platelet-Active drugs. The relationships among dose, effectiveness and side effects. *Chest* 2001;119:S39-63.